

· 综述 ·

吡非尼酮治疗射血分数保留心力衰竭的研究进展

王华¹, 贾晓艳¹, 许佳春², 刘永铭^{1,2}

1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000;

2. 兰州大学第一医院老年医学科 甘肃省老年疾病临床医学研究中心, 甘肃 兰州 730000

摘要: 吡非尼酮(Pirfenidone)是一种新型的抗纤维化药物,通过多种途径可以实现射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)患者心肌纤维化的逆转,从而改善心室重构、提高心脏功能。本文综述吡非尼酮在治疗 HFpEF 中的作用机制及研究进展。

关键词: 射血分数保留性心力衰竭; 吡非尼酮; 机制; 治疗

中图分类号: R541.6 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2023)01-0148-04

Research progress of pirfenidone in treatment of heart failure with preserved ejection fraction

WANG Hua*, JIA Xiao-yan, XU Jia-chun, LIU Yong-ming

* The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

Corresponding author: LIU Yong-ming, E-mail: cardtonm@263.net

Abstract: Pirfenidone is a novel anti-fibrosis drug and can reverse myocardial fibrosis in the patients with heart failure with preserved ejection fraction(HFpEF) by means of multiple approaches, thus improving ventricular remodeling and cardiac function. This article reviews the mechanism and research progress of pirfenidone in the treatment of HFpEF.

Keywords: Heart failure with preserved ejection fraction; Pirfenidone; Mechanism; Treatment

Found program: Key Research and Development Project of Gansu Science and Technology Plan(20YF8A079); Special Project of Science and Technology Development guided by the Central Government of Gansu Province(Gan Caike [2020] No. 61)

心力衰竭(简称心衰)是心脏结构或功能异常导致的临床综合征,是发达国家人口死亡的主要原因。通常射血分数保留的心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)是指左心室射血分数(LVEF)≥50%。流行病学调查显示,西方国家60岁以上人群中,HFpEF占心衰住院的50%以上,患病率约4.9%,5年内死亡率约为50%^[1]。CHINA-HF研究显示,我国心衰住院患者病死率为4.1%,5年死亡率达46%^[2]。随着我国人口老龄化程度加剧,心衰患者数量也随之增加,加重了社会的医疗负担。受当前医学发展水平限制,目前HFpEF尚无特殊治疗手段,因此延缓HFpEF的进展,改善患者生活质量的药物治疗研究成为热点。吡非尼酮是一种口服生物利用度高的抗纤维化的小型合成分子,已被多国批准用于治疗特发性肺纤维化。最新研究发现,吡非尼酮可在一定程度上改善心衰患者的生活质量及生存周期,为HFpEF患者药物治疗提供了新思路,本文对吡非尼酮在治疗HFpEF中的作用机制及研究进展作一综述。

1 吡非尼酮概述

吡非尼酮[5-甲基-1-苯基吡啶-2(1H)-1]是一种具有广谱抗纤维化作用的吡啶酮类化合物。在胃肠道中被快速吸收,中位时间约半小时达到最大血药浓度,58%的吡非尼酮与血浆蛋白(主要是白蛋白)结合后到达全身大多数组织,并可穿过血脑屏障,最终在肝脏中代谢为5-羧基吡非尼酮后,80%通过尿液排出,20%通过肠道排出^[3]。吡非尼酮一直被用作驱肠虫或解热药,直到1995年发现吡非尼酮在仓鼠模型中对肺纤维化具有强大的抑制作用,从而作为抗纤维化药物引起广泛关注^[4]。研究发现,吡非尼酮通过抑制炎症介质分泌、减少氧化应激,发挥抗炎和抗氧化作用,通过调节某些因子,抑制成纤维细胞的生物活性,减少细胞增殖和基质胶原合成,实现抗心肌纤维化作用^[5-6]。目前,吡非尼酮已被批准用于治疗特发性肺纤维化,鉴于肺和心脏有相似的促纤维化激活的通路,一些学者对吡非尼酮作为治疗HFpEF的潜在药物进行了研究。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.01.031

基金项目: 甘肃省科技计划重点研发项目(20YF8A079); 甘肃省中央引导地方科技发展专项项目(甘财科[2020]61号)

通信作者: 刘永铭, E-mail: cardtonm@263.net

出版日期: 2023-01-20

2 吡非尼酮的作用机制

2.1 抑制炎症 炎症因子在 HFpEF 的发病机制中发挥关键作用^[7]。炎症生物标志物,例如白细胞介素(IL)-4、IL-13、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、转化生长因子 β (TGF- β)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、生长刺激表达基因2(ST2)等被发现与 HFpEF 严重程度和预后之间密切相关^[8]。有研究证实,线粒体高乙酰化和炎症的相互作用是 HFpEF 的关键驱动因素^[9]。心衰患者 NOD 样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体在高乙酰化线粒体上数量增加,导致 IL-1 β /IL-18 水平升高,加剧心肌纤维化,促使 HFpEF 进一步恶化。

研究发现吡非尼酮抑制 NLRP3 炎症小体的表达,减弱 IL-1 β 和 IL-1 β 诱导的促炎、促纤维反应的表达^[10]。另外,吡非尼酮通过调节包括 TNF- α 在内的多种炎症细胞因子,抑制炎症细胞的招募和成纤维细胞的增殖,从而减少趋化因子、巨噬细胞的积累^[11-13]。有学者发现吡非尼酮减少了细胞因子 IL-4 和 IL-13 的表达,IL-4 刺激细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的沉积,IL-13 的过度表达促进 TGF- β 的表达和纤维化,但 Maher 等^[14]发现阻断 IL-13 可能不足以实现抗纤维化效益。尽管机理仍不清楚,但吡非尼酮调节了 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的活动和增殖,而两者均可以产生促炎症和促纤维化介质,包括 TNF- α 和 TGF- β 。Flores-Contreras 等^[15]发现吡非尼酮治疗慢性丙型肝炎(CHC)患者后,IL-6 和 TGF- β 1 血清水平分别在 93%和 67%的 CHC 患者中显著下降($P < 0.05$),TNF- α 在 47%的 CHC 患者中下降。以上研究证明吡非尼酮在抑制心衰患者及其他疾病炎症微环境方面可发挥独特作用。

2.2 抗纤维化 心肌纤维化是 HFpEF 病理学的核心,潜在的促纤维化状况(如衰老、糖尿病、高血压),促使促纤维化分子(例如 TGF- β)分泌,激活心肌成纤维细胞基因表达程序,最终引起 HFpEF 特有的左心室舒张功能障碍和心脏储备功能障碍^[16-17]。

吡非尼酮抑制心肌成纤维细胞 TGF- β 的合成和分泌,通过调节成纤维细胞生长因子,从而抑制成纤维细胞增殖、分化、胶原和纤维粘连蛋白的合成和 ECM 的沉积,发挥抗纤维化作用^[18]。研究发现,TGF- β 通过 p38 磷酸化诱导心肌成纤维细胞上胶原蛋白1表达上调和紧密连接蛋白5(Cldn5)表达下调来加速纤维化,然而这两个过程都受到吡非尼酮的抑制^[19]。可以看出,吡非尼酮通过抑制胶原蛋白表达以及增加血管通透性以抑制心肌纤维化进程。Jin 等^[20]发现吡非尼酮也可以通过上调骨生成蛋白-4(BMP-4)/Gremlin1,同时下调 α -平滑肌动蛋白和纤维粘连蛋白,从而减弱 TGF- β 1 诱导的成纤维细胞活性。还有研究发现,吡非尼酮抑制细胞外基质金属蛋白酶(MMP-9)表达,增加金属蛋白酶组织抑制物1(TIMP-1)和抗纤维化细胞因子 IL-10 表达,从而破坏心肌纤维细胞的聚积^[21]。Meier 等^[22]的实验结果证实,服用吡非尼酮后与赋形剂相比小鼠肠道胶原蛋白层厚度显著减少[分别为(9.7 \pm 1.0) μ m和(13.5 \pm 1.5) μ m, $P < 0.01$],TGF- β 和 MMP-9

蛋白的相对表达量表明降低(分别为 0.42 \pm 0.13 vs 1.00 \pm 0.21,0.46 \pm 0.24 vs 1.00 \pm 0.62, $P < 0.05$)。因此,吡非尼酮或许可以在 HFpEF 患者中通过抗纤维化作用,改善心肌的舒张功能。

2.3 抗氧化 在 HFpEF 中,全身系统性炎症引发内皮功能障碍和心肌氧化应激增加^[23]。一氧化氮(NO)通路是心血管系统的关键调节剂,调节血管张力和心肌舒缩功能。内皮功能障碍会阻断 NO-环磷酸鸟苷(cGMP)-蛋白激酶(PKG)信号通路,导致线粒体活性氧(ROS)增加、NO 生物利用率下降、ATP 产生减少,导致心肌纤维化和肥厚,加剧心衰^[24]。有学者发现,HFpEF 患者一氧化氮合成酶(iNOS)解耦,与心肌亚硝酸盐浓度、cGMP 含量和 PKG 活性降低有关,iNOS 驱动的 IRE1 α -XBP1 通路失调是 HFpEF 心肌细胞功能障碍的关键机制^[25-26]。

有研究发现,吡非尼酮通过稳定线粒体中的膜电位,保持 ATP 的产生和线粒体 DNA(mtDNA)的复制数量,保护线粒体结构和功能,同时通过抑制线粒体凋亡信号通路减少管状细胞凋亡,抑制线粒体的损伤^[27]。最新发现吡非尼酮通过增强过氧化锰歧化酶(Mn-SOD),抑制细胞内活性氧(ROS)产生,从而降低氧化应激标志物的循环水平^[28]。综上所述,吡非尼酮通过保护心肌线粒体实现抗氧化目的,从而延缓 HFpEF 发病及进展。

3 吡非尼酮的相关研究

吡非尼酮在不同物种和各种心脏病模型中均表现出心脏保护作用。Lee 等^[29]在充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)犬中的实验表明,CHF 会引起明显的心房纤维化和持续性心房颤动(AF)。与对照组相比,吡非尼酮组可明显改善心律失常性心房重塑,降低左心房纤维化(16.0% vs 8.7%, $P < 0.01$)和 AF 持续时间(1 800 s vs 6 s, $P < 0.01$)。既往研究发现 AF 是心衰最常见合并的心律失常,在晚期心衰恶化患者中的患病率高达 50%。该动物实验证实了吡非尼酮短期内不仅可以改善心肌纤维化,同时可以预防 AF 发生。研究的阳性结果为吡非尼酮应用于 HFpEF 患者的治疗提供了支持。

在前期经主动脉横向收缩(TAC)建立的心衰动物模型中,再次证实吡非尼酮对心肌纤维化的改善作用^[19]。4 周的吡非尼酮和醛固酮受体拮抗剂可以减少左心室间质胶原蛋白沉积,并减轻心脏舒张功能障碍^[30]。醛固酮受体拮抗剂从理论上具有抗心肌纤维化等作用机制,有可能逆转心脏重构,但副作用是高钾血症发生率高达 18.7%,肌酐翻倍高达 10.2%,不降低 HFpEF 患者的死亡率,但在吡非尼酮组并没有醛固酮受体拮抗剂的副作用。研究确定了吡非尼酮的临床疗效,但还需要进一步验证应用于 HFpEF 的安全性与有效性。

在高血压大鼠中,2 周的吡非尼酮治疗可以逆转并防止心室肥大、心肌纤维化和舒张功能障碍的发展^[31]。在另一项研究中,将小鼠分为对照组、血管紧张素 II(Ang)组和 Ang II + 吡非尼酮治疗组,结果发现吡非尼酮抑制左心室肥大、血管周围和间质纤维化、心房利钠肽、B 型利钠肽和 TGF- β 的表达,在预防 Ang II 诱导的心脏肥大方面同样具有潜在作用。因

此,吡非尼酮可能对心脏、血管的有害影响减少,抑制心脏和血管重构,改善水钠储留,有效治疗高血压引起的心衰。

在大鼠心肌梗死模型中,与对照组相比,吡非尼酮组 LVEF 下降幅度更小(8.6% vs 24.3%, $P < 0.01$),室性心动过速诱导率更低(28.6% vs 73.3%, $P < 0.05$),梗死瘢痕更少(8.9% vs 15.7%, $P < 0.05$),左室纤维化更少(15% vs 30%, $P < 0.01$)^[32]。另一实验观察到大鼠心肌梗死后引起的体重、心脏重量、左心室重量、左心室收缩压变化较对照组下降,左室舒张末期和收缩末期容积指数下降^[33]。以上实验证实吡非尼酮可以缓解实验动物心肌梗死后的心脏恶化情况,延缓心衰的发展,这无疑为心衰治疗的研究提供了更多思路。

PIROUETTE 试验是一项随机、双盲、安慰剂对照试验,共纳入存在心肌纤维化的 HFpEF 患者 47 例,随机分为吡非尼酮组和安慰剂组,研究结果显示,吡非尼酮未显著改善左室舒张功能、心房大小及功能,但服用吡非尼酮 52 周后,显著降低心肌细胞外体积(-1.21%, $P = 0.009$),达到预定的主要结局^[34]。NT-proBNP 的改善同样差异有统计学意义。可以看出,吡非尼酮可显著降低 HFpEF 合并心肌纤维化患者的心肌纤维化程度,逆转心衰的病理过程,而且减少既存的瘢痕或纤维组织。心脏舒张功能无改变,这或许是因为 52 周周期过短,且样本量相对较小,需要更长时间、更大样本量的评估。

4 安全性与不良反应

吡非尼酮总体安全性良好,最常见的不利影响是疲劳、胃肠道功能紊乱、光敏性皮炎和血清中肝脏转氨酶轻微升高,停药后肝功能可恢复正常^[35-36]。研究表明,人种、合并症、体质指数及药物剂量可能会影响吡非尼酮的耐受性^[37]。在 LOTUSS 试验中,吡非尼酮受试者被随机分为快速滴定(超过 2 周)和慢剂量滴定(超过 4 周)组,发现快速滴定组的停用率更高,提示吡非尼酮较长的滴定时间可能与较好的耐受性相关^[38]。吡非尼酮在 2 403 mg/d 的剂量下通常耐受性良好^[39]。总体来说,吡非尼酮在 HFpEF 患者中是有效的、耐受性良好的,是可行的治疗选择。

5 总结与展望

心衰治疗新药不断涌现,治疗理念也在不断变迁。除了传统的抗心衰治疗的靶点,一些新的作用机制的药物也在不断推进,但目前主要的抗纤维药物还没有用于治疗心衰患者。吡非尼酮可以达到改善或逆转 HFpEF 患者心肌纤维化的目的,且对血液动力学没有影响,或有望成为有效的治疗药物。但必须承认,由于接受吡非尼酮治疗的心衰患者人数很少,无法得出确切的结论。目前还缺乏大量的前瞻性研究来明确吡非尼酮治疗 HFpEF 的临床效果及长期预后情况,同时也期待这些药物能够尽早获得循证医学证据,转化成临床实践。

利益冲突 无

参考文献

[1] Naing P, Forrester D, Kangaharan N, et al. Heart failure with pre-

served ejection fraction: a growing global epidemic[J]. Aust J Gen Pract, 2019, 48(7): 465-471.

- [2] Zhang YH, Zhang J, Butler J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: results from the China heart failure (China-HF) registry [J]. J Card Fail, 2017, 23(12): 868-875.
- [3] Togami K, Kanehira Y, Tada H. Pharmacokinetic evaluation of tissue distribution of pirfenidone and its metabolites for idiopathic pulmonary fibrosis therapy [J]. Biopharm Drug Dispos, 2015, 36(4): 205-215.
- [4] Iyer SN, Wild JS, Schiedt MJ, et al. Dietary intake of pirfenidone ameliorates bleomycin-induced lung fibrosis in hamsters [J]. J Lab Clin Med, 1995, 125(6): 779-785.
- [5] Ruwanpura SM, Thomas BJ, Bardin PG. Pirfenidone: molecular mechanisms and potential clinical applications in lung disease [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2020, 62(4): 413-422.
- [6] Seifrad S. Pirfenidone: a novel hypothetical treatment for COVID-19 [J]. Med Hypotheses, 2020, 144: 110005.
- [7] Upadhy B, Kitzman DW. Heart failure with preserved ejection fraction: new approaches to diagnosis and management [J]. Clin Cardiol, 2020, 43(2): 145-155.
- [8] Sanders-van Wijk S, Tromp J, Beussink-Nelson L, et al. Proteomic evaluation of the comorbidity-inflammation paradigm in heart failure with preserved ejection fraction: results from the PROMIS-HFpEF study [J]. Circulation, 2020, 142(21): 2029-2044.
- [9] Deng Y, Xie MD, Li Q, et al. Targeting mitochondria-inflammation circuit by β -hydroxybutyrate mitigates HFpEF [J]. Circ Res, 2021, 128(2): 232-245.
- [10] Wang YL, Wu YQ, Chen JW, et al. Pirfenidone attenuates cardiac fibrosis in a mouse model of TAC-induced left ventricular remodeling by suppressing NLRP3 inflammasome formation [J]. Cardiology, 2013, 126(1): 1-11.
- [11] Acharya N, Sharma SK, Mishra D, et al. Efficacy and safety of pirfenidone in systemic sclerosis-related interstitial lung disease-a randomised controlled trial [J]. Rheumatol Int, 2020, 40(5): 703-710.
- [12] Liu Y, Lu FA, Kang LR, et al. Pirfenidone attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by regulating Nrf2/Bach1 equilibrium [J]. BMC Pulm Med, 2017, 17(1): 63.
- [13] Brody SL, Gunsten SP, Luehmann HP, et al. Chemokine receptor 2-targeted molecular imaging in pulmonary fibrosis. A clinical trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203(1): 78-89.
- [14] Maher TM, Costabel U, Glassberg MK, et al. Phase 2 trial to assess lebrikizumab in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Eur Respir J, 2021, 57(2): 1902442.
- [15] Flores-Contreras L, Sandoval-Rodríguez AS, Mena-Enriquez MG, et al. Treatment with pirfenidone for two years decreases fibrosis, cytokine levels and enhances CB2 gene expression in patients with chronic hepatitis C [J]. BMC Gastroenterol, 2014, 14: 131.
- [16] Sweeney M, Corden B, Cook SA. Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: mirage or miracle? [J]. EMBO Mol Med, 2020, 12(10): e10865.

- [17] Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, et al. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circulation*, 2015, 131(6): 550-559.
- [18] Spagnolo P, Distler O, Ryerson CJ, et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease(CTD)-associated interstitial lung diseases(ILDs)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(2): 143-150.
- [19] Yamagami K, Oka T, Wang Q, et al. Pirfenidone exhibits cardioprotective effects by regulating myocardial fibrosis and vascular permeability in pressure-overloaded hearts[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(3): H512-H522.
- [20] Jin J, Togo S, Kadoya K, et al. Pirfenidone attenuates lung fibrotic fibroblast responses to transforming growth factor- β 1 [J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 119.
- [21] Schaefer CJ, Ruhrmund DW, Pan L, et al. Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models [J]. *Eur Respir Rev*, 2011, 20(120): 85-97.
- [22] Meier RM, Lutz C, Cosín-Roger J, et al. Decreased fibrogenesis after treatment with pirfenidone in a newly developed mouse model of intestinal fibrosis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(3): 569-582.
- [23] Bode D, Wen Y, Hegemann N, et al. Oxidative stress and inflammatory modulation of Ca^{2+} handling in metabolic HFpEF-related left atrial cardiomyopathy[J]. *Antioxidants(Basel)*, 2020, 9(9): 860.
- [24] Breitenstein S, Roessig L, Sandner P, et al. Novel sGC stimulators and sGC activators for the treatment of heart failure[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 243: 225-247.
- [25] Franssen C, Chen S, Unger A, et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(4): 312-324.
- [26] Schiattarella GG, Altamirano F, Tong D, et al. Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Nature*, 2019, 568(7752): 351-356.
- [27] Du YZ, Zhu PJ, Wang X, et al. Pirfenidone alleviates lipopolysaccharide-induced lung injury by accentuating BAP31 regulation of ER stress and mitochondrial injury [J]. *J Autoimmun*, 2020, 112: 102464.
- [28] Chen JF, Liu H, Ni HF, et al. Improved mitochondrial function underlies the protective effect of pirfenidone against tubulointerstitial fibrosis in 5/6 nephrectomized rats [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83593.
- [29] Lee KW, Everett TH 4th, Rahmutula D, et al. Pirfenidone prevents the development of a vulnerable substrate for atrial fibrillation in a canine model of heart failure [J]. *Circulation*, 2006, 114(16): 1703-1712.
- [30] Miric G, Dallemagne C, Endre Z, et al. Reversal of cardiac and renal fibrosis by pirfenidone and spironolactone in streptozotocin-diabetic rats[J]. *Br J Pharmacol*, 2001, 133(5): 687-694.
- [31] Mirkovic S, Seymour AML, Fenning A, et al. Attenuation of cardiac fibrosis by pirfenidone and amiloride in DOCA-salt hypertensive rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2002, 135(4): 961-968.
- [32] Nguyen DT, Ding CH, Wilson E, et al. Pirfenidone mitigates left ventricular fibrosis and dysfunction after myocardial infarction and reduces arrhythmias [J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7(10): 1438-1445.
- [33] Li CM, Han R, Kang L, et al. Pirfenidone controls the feedback loop of the AT1R/p38 MAPK/renin-angiotensin system axis by regulating liver X receptor- α in myocardial infarction-induced cardiac fibrosis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40523.
- [34] Lewis GA, Dodd S, Clayton D, et al. Pirfenidone in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized phase 2 trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(8): 1477-1482.
- [35] Flaherty KR, Fell CD, Huggins JT, et al. Safety of nintedanib added to pirfenidone treatment for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(2): 1800230.
- [36] Lancaster L, Albera C, Bradford WZ, et al. Safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: integrated analysis of cumulative data from 5 clinical trials [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2016, 3(1): e000105.
- [37] Uehara M, Enomoto N, Oyama Y, et al. Body size-adjusted dose analysis of pirfenidone in patients with interstitial pneumonia[J]. *Respirology*, 2018, 23(3): 318-324.
- [38] Khanna D, Albera C, Fischer A, et al. An open-label, phase II study of the safety and tolerability of pirfenidone in patients with Scleroderma-associated interstitial lung disease: the LOTUSS trial [J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(9): 1672-1679.
- [39] Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials[J]. *Lancet*, 2011, 377(9779): 1760-1769.

收稿日期:2022-04-02 修回日期:2022-06-12 编辑:石嘉莹